

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 29 May 2001 (29.05.01)	
International application No. PCT/RU00/00362	Applicant's or agent's file reference 1248773
International filing date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)	Priority date (day/month/year) 10 September 1999 (10.09.99)
Applicant BEDA, Nataliya Vladimirovna et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
16 March 2001 (16.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Claudio Borton Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С  
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:  
22 марта 2001 (22.03.2001)

(10) Номер международной публикации:  
WO 01/19341 A1

(51) Международная патентная классификация<sup>7</sup>: A61K  
9/107, 31/02

(21) Номер международной заявки: PCT/RU00/00362

(22) Дата международной подачи:  
11 сентября 2000 (11.09.2000)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:  
99119464 10 сентября 1999 (10.09.1999) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме  
(US): ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИ-  
КИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИМГ  
РАН) [RU/RU]; 123182 Москва, пл. Академика Кур-  
чатова, д. 2 (RU) [INSTITUT MOLEKULARNOI  
GENETIKI ROSSIJSKOI AKADEMII NAUK  
(IMG RAN), Moscow (RU)].

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для (US): БЕДА  
Наталья Владимировна [RU/RU]; 117312 Москва,  
ул. Вавилова, д. 43, кв. 28 (RU) [BEDA, Nataliya  
Vladimirovna, Moscow (RU)]. ГОРДИН Владимир  
Александрович [RU/RU]; 125503 Москва, ул.  
Лавочкина, д. 37, кв. 27 (RU) [GORDIN, Vladimir  
Alexandrovich, Moscow (RU)]. НЕДОСПАСОВ  
Андрей Артурович [RU/RU]; 117312 Москва, ул.  
Вавилова, д. 43, кв. 28 (RU) [NEDOSPASOV, An-  
drei Arturovich, Moscow (RU)]. РАФИКОВ Руслан  
Робертович [RU/RU]; 117279 Москва, ул. Остро-

вятинова, д. 35а, (RU) [RAFIKOV, Ruslan Rober-  
tovich, Moscow (RU)]. РАФИКОВА Ольга Вале-  
риевна [RU/RU]; 117279 Москва, ул. Островитя-  
нова, д. 35а, (RU) [RAFIKOVA, Olga Valerievna,  
Moscow (RU)]. СУНЦОВА Татьяна Павловна  
[RU/RU]; 141700 Московская обл., Долгопруд-  
ный, Институтский пер., д. 9, корп. 8, кв. 203-1  
(RU) [SUNTSOVA, Tatiyana Pavlovna, Dolgor-  
rudny (RU)].

(74) Общий представитель: ИНСТИТУТ МОЛЕКУ-  
ЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ РОССИЙСКОЙ АКА-  
ДЕМИИ НАУК (ИМГ РАН); 123182 Москва, пл.  
Академика Курчатова, д. 2 (RU) [INSTITUT MO-  
LEKULARNOI GENETIKI ROSSIJSKOI  
AKADEMII NAUK (IMG RAN), Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): CA, JP, MX,  
US.

(84) Указанные государства (регионально): европей-  
ский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

До истечения срока для изменения формулы  
изобретения и с повторной публикацией в случае  
получения изменений.

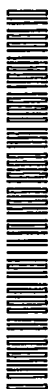
В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-  
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращени-  
ям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска  
Бюллетеня РСТ.

(54) Title: METHOD FOR MODULATING THE METABOLISM OF NITROGEN OXIDES, COMPOSITIONS THEREFOR  
(AND VARIANTS) AND METHOD FOR ACTING ON A PATIENT'S ORGANISM NECESSITATING THE  
METABOLISM OF NITROGEN OXIDES TO BE CORRECTED

(54) Название изобретения: СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДОВ АЗОТА, КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ  
ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ПАЦИЕНТА, НУЖДАЮЩЕГОСЯ  
В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДОВ АЗОТА

(57) Abstract: The invention relates to a process of modification of the nitrogen oxides metabolism by means of modification  
of the micellar catalysis parameters of NO oxidation. According to the invention, the number of phases and/or the volume ratio  
of the phases and/or the coefficients of distribution of NO and O<sub>2</sub> between the phases are modified. The number of phases is  
modified by using perfluorocarbons, haloid derivatives thereof and perfluoralkylamines with a high coefficient of distribution of  
NO and O<sub>2</sub>, which are used as a hydrophobic phase for micellar analysis. The invention also relates to compositions used to vary  
the output of nitrite, nitrate, nitrosothiols and other oxidation products, whereby said compositions include emulsions of  
perfluororganic compounds, catalysts and inhibitors of excessive nitrosation, reducers, free radical scavengers and nitrosation  
targets which modify the balance of the nitrosated biogeneous compounds. The inventive methods for acting on a patient's  
organism include using such compositions together with variations in temperature and moisture and with traditional drugs.  
Independent claims in this invention also relate to the use of the known blood replacement substances containing perfluorated  
compounds and of the steam bath or the sauna in order to accelerate NO oxidation.

[Продолжение на след. странице]



WO 01/19341 A1

Translation

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

5

Applicant's or agent's file reference 1248773	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/RU00/00362	International filing date (day/month/year) 11 September 2000 (11.09.00)	Priority date (day/month/year) 10 September 1999 (10.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/107, 31/02		
Applicant INSTITUT MOLEKULARNOI GENETIKI ROSSIISKOI AKADEMII NAUK (IMG RAN)		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>7</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 16 March 2001 (16.03.01)	Date of completion of this report 21 January 2002 (21.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/RU	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-3,5-22, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 4, filed with the letter of 14 January 2002 (14.01.2002)
- ☒ the claims:  
pages 3-13,15-29,31-55, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages 1,2,14,30,56, filed with the letter of 14 January 2002 (14.01.2002)
- ☒ the drawings:  
pages 1/2-2/2, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

**2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.**

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:**

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

**5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\***

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The feature of Claim 56 of the revised claims of the present invention, namely "the activation of its biosynthesis", was absent from the initial documents of the application, and the amended Claim 56 has therefore not been taken in consideration. Accordingly, Claim 56 is examined on the basis of the initial version.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-56	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-28, 30-55	YES
	Claims	29, 56	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-56	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

The revised claims of the present invention submitted by the applicant and dated 14.01.2002 and the following information sources were taken in consideration for establishing the present report:

D1 - WO 96/30012 A1

D2 - EP 0307087 A1

D3 - WO 97/38579 A1

D4 - US 5726209 A

D5 - "Bolshaya sovetskaya entsiklopediya", Ed. by A. M. Prokhorov, Moscow, Sovetskaya entsiklopediya, 1970, vol. 2, pages 614-615

The source documents D1-D3 are cited as a general overview on the prior art.

D1 discloses elements relating to a method for acting on conditions related to an excess of NO in the organism, and that involves introducing inhibiting agents.

D2 describes a fluorocarbon emulsion having a given osmolarity and used in vivo. This emulsion contains perfluorocarbons, osmotic agents and other auxiliary substances.

D3 describes the use of an emulsion of perfluorocarbon compounds (e.g. perfluorodecalin, fluorinated adamantane, fluorinated tributylamine, etc.) as NO solvents.

D4 describes a method for increasing the amount of NO and

the duration of NO circulation in the blood, that involves introducing a fluorocarbon emulsion. A composition containing a perfluoro-organic compound, e.g. perfluorooctylbromide (a haloid derivative of perfluorohydrocarbon), and water can be used. The composition may also contain traditional additives such as an emulgator, osmotic agents and buffer agents. D5 describes an intensification of the oxidising processes and an increased substance exchange as a result of the processes occurring in the organism of a person placed in a steaming room.

D4 is the closest prior art to the inventions of independent Claims 1, 14 and 30.

D4 teaches that the introduction of an emulsion of fluorocarbon compounds has an influence on the metabolism of nitrogen oxides. It is obvious that, under such conditions, the number of phases in the blood is modified (heterogeneous system). The method described in Claim 1 differs in that a controlled modulation of the nitrogen oxide metabolism in a heterogeneous medium is triggered by this change in the number of phases in the medium and/or in the relations between the volumes of the phases and/or in the NO or oxygen distribution ratios between the phases, which results in a change in the NO oxidation rate according to the predetermined relation disclosed in Claim 1. These distinguishing features are not disclosed in the other documents cited in the search report and cannot be derived in an obvious manner from said documents. Accordingly, Claim 1 of the present invention and Claims 2-13 depending thereon meet the criteria of novelty and inventive step.

D4 describes a fluorocarbon emulsion that has an influence on NO when introduced into a patient, i.e. has an influence on the metabolism of nitrogen oxides. The composition described in Claim 14 of the present invention

for modulating the nitrogen oxide metabolism differs from that of D4 in that, regardless of the fluorocarbon compounds, it also contains one or more compounds selected from one or more of the following groups of substances: overnitration catalysts and inhibitors, reductants, free-radical scavengers. These features are not disclosed in the other documents cited in the search report and cannot be derived in an obvious manner from them. Accordingly, Claim 14 and the Claims 15-28 depending thereon meet the criteria of novelty and inventive step.

D4 describes that the introduction of a fluorocarbon emulsion increases the amount of NO circulating in the blood and that the NO concentration is therefore modified. It is common knowledge the speed of a chemical reaction depends on the concentration of the reacting substances. Accordingly, it is obvious to a person skilled in the art that the NO oxidation rate can be modified by using the blood substitutes described in Claim 29. Accordingly, Claim 29 does not meet the criterion of inventive step.

The method described in D4 has an incidence on NO and thus also has an influence on the metabolism of nitrogen oxides. The method disclosed in Claim 30 differs in that, in order to correct the metabolism of nitrogen oxides in the patient's organism, it involves modifying the number of phases in the patient's organism and in its surrounding medium and/or the relations between the volumes of the phases and/or the NO or oxygen distribution ratios between the phases so as to modify the reaction speed of the nitrogen oxide oxidation in an N-phase heterogeneous system relative to an aqueous phase. These distinguishing features are not disclosed in the other documents cited in the search report and obviously do not derive from said documents. Accordingly, Claim 30 of the present invention and the Claims 31-55 depending thereon meet the criteria



of novelty and inventive step.

In respect of the Claim 56 that was examined in the initial version, D5 discloses that an intensification of the oxidising processes and an increased substance exchange take place as a result of the processes occurring in the organism of a person placed in a steaming room. The possibility to use steam baths or saunas for modulating the metabolism of nitrogen oxides by modifying the NO oxidation rate is obvious to a person skilled in the art. Accordingly, Claim 56 does not meet the criterion of inventive step.

Claims 1-56 of the present invention meet the criterion of industrial applicability.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/RU 00/00362

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER :

IPC 7 A61K9/107, A61K31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K31/00, 31/02, 31/13, 33/16, 35/14, 35/16, 9/00, 9/107, 9/113, 31/375

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/30012 A1 (DEFEUDIS, FRANCIS, V.) 3 October 1996 (03.10.96), the claims	1-13, 30-55
A	EP 0307087 A1 (LONG, DAVID V., JR.) 15 March 1989 (15.03.89), the claims	14-28
A	WO 97/38579 A1 (BOARD OF REGENTS et al) 23 October 1997 (23.10.97), the claims	14-28, 29
A	WO 96/40058 A3 (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP.) 19 December 1996 (19.12.96), the abstract	29
A	Malaya meditsinskaya entsiklopedya, under editorship V.I. POKROVSKOGO, volume 1, M. Sovetskaya entsiklopedya, 1991, pages 206-207	56



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search report  
25 December 2000 (25.12.00)

Date of mailing of the international search report  
11 Januar 2001 (11.01.01)

Name and mailing address of the ISA/  
R U

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №  
PCT/RU 00/00362

## А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K9/107, A61K31/02

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

## В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K31/00, 31/02, 31/13, 33/16, 35/14, 35/16, 9/00, 9/107, 9/113, 31/375

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

## С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 96/30012 A1 ( DEFEUDIS, FRANCIS, V. ) 3 October 1996 (03.10.1996), формула	1-13, 30-55
A	EP 0307087 A1 (LONG, DAVID V.,JR.) 15.03.1989 . формула	14-28
A	WO 97/38579 A1 (BOARD OF REGENTS et al ) 23 October 1997 (23.10.1997), формула	14-28, 29
A	WO 96/40058 A3 (ALLIANCE PHARMACEUTICAL CORP. ) 19 December 1996 (19.12.1996) , реферат	29
A	Малая медицинская энциклопедия, под ред. В.И. ПОКРОВСКОГО, т. I, М., Советская энциклопедия, 1991, с. 206-207	56

☐ оследующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

\* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

O документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета

T более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 25 декабря 2000 (25.12.2000)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 11 января 2001 (11.01.2001)

Наименование и адрес Международного поискового органа:  
Федеральный институт промышленной собственности

Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1  
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

К.Савченко

Телефон № (095)240-58-88

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

(статья 36 и правило 70 PCT)

№ дела заявителя или агента: 1248773	Для дальнейших действий см. уведомление о пересылке заключения международной предварительной экспертизы (форма PCT/PEA/416).	
Номер международной заявки: PCT/RU 00/00362	Дата международной подачи: 11 сентября 2000 (11.09.2000)	Самая ранняя дата приоритета: 10 сентября 1999 (10.09.1999)
Международная патентная классификация (МПК-7): A61K 9/107, 31/02		
Заявитель: ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИМГ РАН) и др.		
<p>1. Данное заключение международной предварительной экспертизы подготовлено настоящим Органом международной предварительной экспертизы и направлено заявителю в соответствии со статьей 36 PCT.</p> <p>2. Данное заключение содержит всего <u>6</u> листа, включая данный общий лист</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Данное заключение сопровождается также ПРИЛОЖЕНИЯМИ, т.е. листами описания, формулы и/или чертежей, которые были изменены и являются основой для данного заключения и/или листами, содержащими исправления, представленные настоящему Органу (см.Правило 70.16 и пункт 607 Административной инструкции PCT).</p> <p>Упомянутые приложения содержат всего <u>7</u> листов</p>		
<p>3. Данное заключение содержит информацию, относящуюся к следующим разделам</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Основа заключения</p> <p>II <input type="checkbox"/> Приоритет</p> <p>III <input type="checkbox"/> Отсутствие заключения относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Нарушение единства изобретения</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Утверждение относительно новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения в обоснование утверждения (Статья 35(2))</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Некоторые цитируемые документы</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Некоторые дефекты международной заявки</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Некоторые замечания, касающиеся международной заявки</p>		
Дата представления требования: 16 марта 2001 (16.03.2001)	Дата подготовки заключения: 21 января 2002 (21.01.2002)	
Наименование и адрес Органа международной предварительной экспертизы: Федеральный институт промышленной собственности Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА	Уполномоченное лицо: К. Савченко Телефон №: (095)240-2591	

Форма PCT/PEA/409 (общий лист) (июль 1998)

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №

PCT/RU 00/00362

## I. Основа заключения

### 1. Элементы международной заявки:\*

☐ международная заявка в том виде, в котором она была подана

☒ описание:

страницы	<u>1-3, 5-22</u>	первоначально поданные	
страницы		поданные вместе с требованием,	
страницы	<u>4</u>	поданные с письмом от	<u>14.01.2002</u>

☒ формула изобретения:

пункты	<u>3-13, 15-29,</u>	<u>31-55</u>	первоначально поданные	
пункты			поданные (вместе с объяснениями) по Статье 19	
пункты			поданные вместе с требованием,	
пункты	<u>1,2,14,30,56</u>		поданные с письмом от	<u>14.01.2002</u>

☒ чертежи:

страницы	<u>1/2 - 2/2</u>	первоначально поданные,	
страницы		поданные вместе с требованием,	
страницы		поданные с письмом от	

☐ часть описания, касающаяся перечня последовательностей:

страницы		первоначально поданные,	
страницы		поданные вместе с требованием,	
страницы		поданные с письмом от	

2. Все отмеченные выше элементы были поданы в настоящий Орган или представлены на языке, на котором была подана международная заявка, если иное не указано в данном пункте.

Эти элементы были поданы в настоящий Орган или представлены на следующем языке \_\_\_\_\_  
который является:

☐ языком перевода, представленного для целей международного поиска (Правило 23.1 (в)).

☐ языком публикации международной заявки (Правило 48.3 (в)).

☐ языком перевода, представленного для целей международной предварительной экспертизы (Правило 55.2 и/или 55.3).

3. Относительно любой последовательности нуклеотидов и/или аминокислот, содержащейся в международной заявке, международная предварительная экспертиза была проведена на основе перечня последовательностей:

☐ содержащегося в международной заявке в письменной форме.

☐ поданного вместе с международной заявкой в машиночитаемой форме.

☐ представленного позже в настоящий Орган в письменной форме.

☐ представленного позже в настоящий Орган в машиночитаемой форме.

☐ Представлено утверждение о том, что позже представленный перечень последовательностей в письменной форме не выходит за пределы раскрытого в международной заявке в том виде, в каком она была подана.

☐ Представлено утверждение о том, что информация, записанная в машиночитаемой форме, идентична перечню последовательностей в письменной форме.

4. ☐ Изменения привели к изъятию:

☐ страниц описания \_\_\_\_\_

☐ пунктов формулы №№ \_\_\_\_\_

☐ страницы/фиг. чертежей \_\_\_\_\_

5. ☒ Настоящее заключение составлено без учета (некоторых) изменений, так как они выходят за рамки первоначально поданных материалов заявки, как указано на дополнительном листе (Правило 70.2(c))\*\*

\* Заменяющие листы, которые были представлены в Получающее ведомство в ответ на его предложение в соответствии со Статьей 14, расцениваются в данном заключении как "первоначально поданные" и не прикладываются к заключению, поскольку они не содержат исправлений (Правило 70.16 и 70.17)

\*\* Любой заменяющий лист, содержащий такие изменения, должен быть рассмотрен в соответствии с пунктом I и приложен к данному заключению.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ**

Международная заявка №

PCT /RU 00/00362

**Дополнительный лист раздела I, пункт 5**

Признак пункта 56 уточненной заявителем формулы изобретения, а именно: "активацией его биосинтеза" отсутствовал в первичных материалах заявки, поэтому измененный пункт 56 не был принят к рассмотрению. С учетом этого, пункт 56 рассмотрен в первоначальной редакции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТИЗЫ

Международная заявка №

PCT/RU 00/00362

V. Утверждение в соответствии со ст. 35(2) в отношении новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости; ссылки и пояснения, подкрепляющие такое утверждение

## 1. Утверждение

Новизна (N)	Пункты	1-56	ДА
	Пункты		НЕТ
Изобретательский уровень (IS)	Пункты	1-28, 30-55	ДА
		29, 56	НЕТ
Промышленная применимость (IA)	Пункты	1-56	ДА
	Пункты		НЕТ

## 2. Ссылки и пояснения (правило 70.7)

Заключение экспертизы составлено с учетом уточненной заявителем формулы изобретения от 14.01 2002 и следующих источников информации:

D1: WO 96/30012 A1

D2: EP 0307087 A1

D3: WO 97/38579 A1

D4: US 5726209 A

D5: Большая Советская Энциклопедия, под ред. А.М.Прохорова, М., Советская энциклопедия, 1970, т.2, с.614-615.

Источники **D1- D3** даны в качестве обзора известного уровня техники.

**D1** содержит сведения о способе воздействия на состояния, связанные с избытком NO в организме, который заключается во введении ингибирующих агентов.

**D2:** описана фторуглеродная эмульсия с заданной осмомолярностью для применения in vivo. Эмульсия содержит в своем составе: перфторуглероды, осмотические агенты и другие вспомогательные вещества.

**D3:** описано использование эмульсии перфторуглеродных соединений (например, перфтордекалина, фторир. адамантана фторир. трибутиламина и др.) как растворителя NO.

**D4:** содержит описание способа увеличения количества NO и времени его циркуляции в крови посредством внутривенного введения фторуглеродной эмульсии. Может быть использована композиция, содержащая перфторорганическое

Дополнительный раздел  
(Используется в случае недостатка места в любом предыдущем разделе)

соединение, например, перфтороктилбромид (галоидное производное перфторуглеводорода) и воду. Композиция также может содержать традиционные добавки: эмульгирующий агент, осмотические агенты, буферные агенты.

D5: указано, что в результате процессов, происходящих с организмом человека в парильне, окислительные процессы усиливаются, повышается обмен веществ.

D4 является ближайшим аналогом изобретений по независимым пунктам 1, 14 и 30.

Из D4 следует, что введение эмульсии фторуглеродных соединений влияет на метаболизм оксидов азота. Очевидно, что при этом меняется количество фаз в крови (гетерогенной системе). Заявленный по п.1 способ отличается тем, что происходит направленная модуляция метаболизма оксидов азота в гетерогенной среде с помощью такого изменения числа фаз в ней и/или отношений объемов фаз и/или коэффициентов распределения NO или кислорода между фазами, при котором происходит изменение скорости окисления NO в соответствии с определенной зависимостью, приведенной в п.1 формулы. Эти отличительные признаки не известны из других документов, приведенных в отчете о поиске, и не следуют из них с очевидностью. Таким образом, пункт 1 и зависимые от него пункты 2-13 отвечают критериям новизны и изобретательского уровня.

Из D4 известна фторуглеродная эмульсия, которая при внутривенном введении пациенту воздействует на NO, а, значит, влияет и на метаболизм оксидов азота. Заявленная композиция для модуляции метаболизма оксидов азота по п.14 отличается от D4 тем, что, кроме фторуглеродных соединений, содержит одно или несколько соединений из одной или нескольких групп веществ: катализаторы или ингибиторы перенитрозирования, восстановители, скавенджеры свободных радикалов. Эти сведения не известны и не следуют с очевидностью из других документов, приведенных в отчете о поиске. Таким образом, пункт 14 и зависимые от него пункты 15-28 соответствуют критериям новизны и изобретательского уровня.

Из D4 известно, что введение фторуглеродной эмульсии увеличивает количество NO, циркулирующего в крови, таким образом, меняется концентрация NO. Общеизвестно, что скорость химической реакции зависит от концентрации реагирующих веществ. Исходя из этого, для специалиста в данной области очевидно,



## Дополнительный раздел

(Используется в случае недостатка места в любом предыдущем разделе)

что возможно изменение скорости окисления NO при использовании указанных в п.29 кровезаменителей. Таким образом, п.29 не соответствует критерию изобретательского уровня.

Способ, описанный в D4, воздействует на NO, и, следовательно, влияет также на метаболизм оксидов азота. Заявленный способ по п.30 отличается тем, что для коррекции метаболизма оксидов азота в организме пациента изменяют число фаз в организме пациента и окружающей его среде и/или отношение объемов фаз и/или коэффициентов распределения NO или кислорода между фазами таким образом, чтобы изменилось ускорение реакции окисления оксида азота в n-фазной гетерогенной системе в сравнении с водной фазой. Эти отличительные признаки не раскрыты в других документах, приведенных в отчете о поиске, и не следуют из них с очевидностью. Таким образом, пункт 30 и зависимые от него пункты 31-55 отвечают критериям новизны и изобретательского уровня.

Что касается пункта 56, рассматриваемого в первоначальной редакции, то поскольку из D5 известно, что в результате процессов, происходящих с организмом человека в парильне, окислительные процессы усиливаются, повышается обмен веществ, для специалиста очевидна возможность применения парной бани или сауны для модуляции метаболизма оксида азота изменением скорости окисления NO. На основании этого, п.56 не соответствует критерию изобретательского уровня.

Пункты 1- 56 соответствуют критерию промышленная применимость.

Известен пептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro [23], являющийся основой фармацевтических препаратов ноотропного действия. Влияние его на реакции перенитрозирования неизвестно.

Известны терапевтические эффекты русской парной бани и сауны, но характер и механизмы их влияния на метаболизм оксидов азота неизвестны.

### Раскрытие изобретения.

Предлагаемое техническое решение по модуляции метаболизма оксидов азота варьированием скорости окисления NO состоит в изменении реакционной среды так, чтобы в ней возникла по крайней мере одна новая фаза и/или изменилось отношение объемов фаз, и/или по крайней мере для одной пары фаз изменились значения коэффициентов распределения  $Q_{NO}$  и/или  $Q_{O_2}$  так, чтобы значение выражения

$$H = \frac{1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} \frac{k_i}{k_n} Q_{NO,i} Q_{O_2,i} x_i - \sum_{i=1}^{i=n-1} x_i}{\left(1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} Q_{NO,i} x_i - \sum_{i=1}^{i=n-1} x_i\right)^2 \left(1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} Q_{O_2,i} x_i - \sum_{i=1}^{i=n-1} x_i\right)}$$

где  $H$  - ускорение реакции окисления NO кислородом в гетерогенной  $n$ -фазной системе в сравнении с наименее гидрофобной (водной) фазой,  $k_i$ - константа скорости реакции в  $i$ -той фазе,  $Q_{NO,i}$ ,  $Q_{O_2,i}$ - равновесный коэффициент распределения NO и  $O_2$  в  $i$ -той фазе,  $x_i$ - доля  $i$ -той фазы в общем объеме,

описывающего общее ускорение реакции (2) по всей системе (во всех фазах) изменилось. Это может быть достигнуто изменением концентраций веществ в отдельных фазах даже без введения в систему новых компонентов. Например, при потоотделении в парной бане ткани обезвоживаются, что приводит к увеличению концентраций растворенных веществ в водных фазах и увеличению объемной доли гидрофобных фаз. Первое приводит к возрастанию значений  $Q$ , второе – к возрастанию значений  $x$ , в результате общая скорость окисления NO и значение  $H$  изменяются. Результат может быть достигнут

**Формула изобретения:**

1. Способ модуляции метаболизма оксидов азота варьированием скорости окисления NO в гетерогенной среде изменением ее состава, отличающийся тем, что изменяют число фаз в этой среде и/или одно или несколько отношений объемов фаз и/или один или несколько коэффициентов распределения NO или кислорода между фазами, так чтобы значение выражения

$$H = \frac{1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} \frac{k_i}{k_n} Q_{NO,i}^2 Q_{O_2,i} x_i - \sum_{i=1}^{i=n-1} x_i}{\left(1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} Q_{NO,i} x_i - \sum_{i=1}^{i=n-1} x_i\right)^2 \left(1 + \sum_{i=1}^{i=n-1} Q_{O_2,i} x_i - \sum_{i=1}^{i=n-1} x_i\right)}$$

- где Н - ускорение реакции окисления оксида азота в n-фазной гетерогенной системе в сравнении с водной фазой,  $k_i$ - константа скорости реакции в i-той фазе,  $Q_{NO,i}$ ,  $Q_{O_2,i}$ - равновесные коэффициенты распределения NO и  $O_2$  в i-той фазе,  $x_i$ - доля i-той фазы в общем объеме изменилось.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что для ускорения окисления NO кислородом изменения проводят так, чтобы значение Н увеличилось, а для замедления окисления NO кислородом изменения проводят так, чтобы значение Н уменьшилось.

3. Способ по любому из пп. 1, 2, отличающийся тем, что для изменения коэффициентов распределения NO между фазами изменяют количественный состав среды без изменения качественного состава и/или без образования новых фаз.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что дополнительно изменяют температуру гетерогенной среды или ее части.
14. Композиции, содержащие перфторорганическое соединение, устойчивое в реакциях метаболизма и образующее с водой гетерогенную смесь, выбранное из группы: перфторуглеводороды, галоидные производные перфторуглеводородов, перфторалкиламины – 0,1-90%, одно или несколько соединений, принадлежащих к одной или нескольким группам из перечня: катализаторы или ингибиторы перенитрозирования, восстановители, сквенджеры свободных радикалов – 0,08-3,3%, и одно или несколько соединений из группы:  $\text{SF}_6$ , перфторуглеводороды, галоидные производные перфторуглеводородов, третичные перфторалкиламины, вода – до 100 % для модуляции метаболизма оксидов азота.
15. Композиции по п. 14, отличающиеся тем, что в их состав дополнительно введены одно или несколько соединений, принадлежащих к одной или нескольким группам из перечня: эмульгаторы, биосовместимые соли для поддержания значений pH и/или ионной силы, углеводы для поддержания осмотического давления, и/или одно или несколько соединений, принадлежащих к одной или нескольким группам из перечня: катализаторы или ингибиторы перенитрозирования, восстановители, сквенджеры свободных радикалов, мишени для нитрозирования и/или их предшественники, мишени для нитрозирования с выделением азота.
16. Композиции по п. 15, отличающиеся тем, что в качестве эмульгаторов введены сополимеры окиси этилена и окиси пропилена и/или фосфолипиды.
17. Композиции по любому из пп.15, 16, отличающиеся тем, что они являются эмульсиями фторсодержащих соединений со средним размером мицелл менее 100 нм.

IPEA/RU

ИЗМЕНЕННЫЙ ЛИСТ

дитиобутандиол, липоевая кислота, дигидролипоевая кислота, цистеин, гомоцистеин, пептиды, содержащие цистеин и/или цистин, ацильные и/или сложноэфирные и/или амидные производные цистеина или цистина или пептидов, содержащих эти аминокислоты, или белок.

27. Композиции по любому из пп.15-26, **отличающиеся тем, что** в качестве мишеней для нитрозирования с выделением азота введены одно или несколько соединений из группы: мочевины, сульфаминовой кислоты и ее соли, амидофосфорная кислота и ее соли, карбаминовая кислота и ее соли, аспарагин, аспарагиновая кислота и ее соли, глутамин и его соли, глутаминовая кислота и ее соли, аспарагин- и/или глутамин-содержащие пептиды, первичный амин или его соли.

28. Композиции по любому из пп.15-27, **отличающиеся тем, что** они являются эмульсиями, зависимости распределения числа частиц по размеру которых имеют более чем один максимум и/или композициями, полученными смешиванием двух или более композиций по пп.14-27.

29. Применение кровезаменителей на основе стабилизированных эмульсий фторсодержащих соединений для изменения скорости окисления NO.

30. Способ воздействия на организм пациента, нуждающегося в коррекции метаболизма оксидов азота, **отличающийся тем, что** для изменения скоростей окисления NO и последующих реакций изменяют число фаз в его организме и окружающей его среде и/или одно или несколько отношений объемов фаз и/или один или несколько коэффициентов распределения NO или кислорода между фазами, так чтобы ускорение реакции окисления оксида азота в n-фазной гетерогенной системе в сравнении с водной фазой изменилось.

IPEA/RU

ИЗМЕНЕННЫЙ ЛИСТ

50. Способ по любому из пп. 30-44, отличающийся тем, что пациент принадлежит к группе ожоговых больных.
51. Способ по любому из пп. 30-44, отличающийся тем, что пациент принадлежит к группе больных в послеоперационном периоде.
52. Способ по любому из пп. 30-44, отличающийся тем, что пациент принадлежит к группе риска по инсульту или перенесших инсульт.
53. Способ по любому из пп. 30-44, отличающийся тем, что пациент принадлежит к группе риска по инфаркту или перенесших инфаркт.
54. Способ по любому из пп. 30-44, отличающийся тем, что пациент принадлежит к группе риска по атеросклерозу или больных атеросклерозом.
55. Способ по любому из пп. 30-44, отличающийся тем, что пациент принадлежит к группе риска по патологиям свертывания крови или имеет нарушения свертываемости крови.
56. Применение парной бани или сауны для модуляции метаболизма оксидов азота изменением скорости окисления NO и активацией его биосинтеза.

IPEA/RU

ИЗМЕНЕННЫЙ ЛИСТ